

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

Offenlegungsschrift  
⑪ DE 4003844 A 1

⑤1 Int. Cl. 5:  
A61K 37/02

②1 Aktenzeichen: P 40 03 844.0  
②2 Anmeldetag: 8. 2. 90  
④3 Offenlegungstag: 16. 8. 90

DE 4003844 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1  
09.02.89 GB 02901/89 09.02.89 GB 02898/89  
13.02.89 GB 03147/89 17.02.89 GB 03663/89

⑦1 Anmelder:  
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑦2 Erfinder:  
Hauer, Birgit, Dr., 7630 Lahr, DE; Posanski, Ulrich,  
Dr., 7800 Freiburg, DE

⑤4 Neue Cyclosporin enthaltende galenische Formulierungen

Es werden pharmazeutische Zusammensetzungen beschrieben, die (a) ein Cyclosporin als Wirkstoff, (b) einen Fettsäuresaccharidmonoester und (c) ein Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthalten. Bei den Komponenten (c) handelt es sich typischerweise um Ethanol, ein Alkylenglykol (z. B. 1,2-Propylenglykol), eine Alkylpolyol (z. B. Glycerin), ein Polyalkylenglykol (z. B. PEG), einen Alkylpolyolether oder -ester (z. B. ein Gelucir-Produkt), Paraffinum per- oder subliquidum oder ein Organosiliciumoxid-Polymer, wobei Ethanol weniger bevorzugt ist.

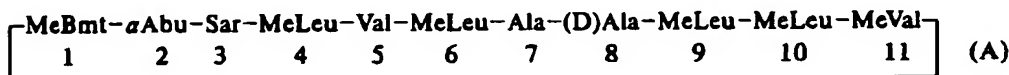
DE 4003844 A 1

BEST AVAILABLE COPY

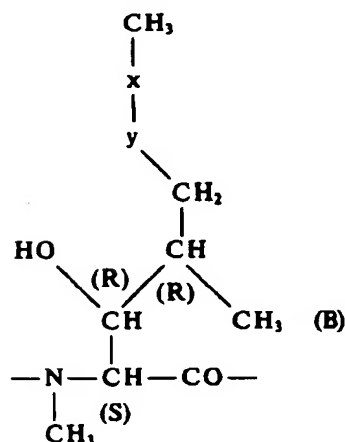
## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue galenische Formulierungen mit einem Gehalt an Cyclosporin als Wirkstoff.

Die Cyclosporine umfassen eine Klasse von strukturmäßig charakteristischen, cyclischen, poly-N-methylierten Endecapeptiden, die üblicherweise eine pharmakologische, insbesondere eine immunsuppressive entzündungshemmende und/oder antiparasitäre Wirkung besitzen. Von den Cyclosporinen wurde als erstes der natürlich vorkommende Pilzmetabolit Ciclosporin oder Cyclosporin isoliert, das auch als Cyclosporin A bekannt und unter der Warenbezeichnung SANDIMMUN® oder SANDIMMUNE® im Handel erhältlich ist. Bei Ciclosporin handelt es sich um das Cyclosporin der Formel A



in der —MeBmt— den N-Methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)-threonyl-Rest der Formel B bedeutet



in der —x—y— die Bedeutung —CH=CH— (trans) hat.

Als Stammverbindung der Klasse hat Ciclosporin bisher die meiste Beachtung gefunden. Die primären klinischen Untersuchungen an Ciclosporin befaßten sich mit der immunsuppressiven Wirkung, insbesondere in bezug zu seiner Anwendung bei Empfängern von Organtransplantaten, z. B. von Herz-, Lungen-, kombinierten Herz-Lungen-, Leber-, Nieren-, Pankreas-, Knochenmark-, Haut- und Hornhaut-Transplantaten und insbesondere von allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Gebiet hat Ciclosporin beträchtlichen Erfolg und Anerkennung erreicht.

Gleichzeitig erfolgte eine intensive Anwendung von Ciclosporin auf verschiedene Autoimmunerkrankungen und entzündliche Zustände, insbesondere entzündliche Zustände mit einer Ätiologie unter Einschluß einer autoimmunen Komponente, wie Arthritis, (wie z. B. rheumatoide Arthritis, progressive Arthritis chronica und Arthritis deformans) und rheumatische Erkrankungen. In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte und Ergebnisse über in vitro-Versuche, Tierversuchsmodelle und klinische Untersuchungen. Zu den speziellen Autoimmunerkrankungen, für die eine Therapie mit Cyclosporin vorgeschlagen oder angewandt worden ist, gehören autoimmune hämatologische Störungen (einschließlich beispielsweise hämolytische Anaemie, aplastische Anaemie, reine Erythrozytenanaemie und idiopathische Thrombozytopenie), systemischer Lupus erythrematosus, Polychondritis, Sklerodoma, Wegener-Granulamatose, Dermatomyositis, chronische aktive Hepatitis, schwere Myasthenie, Psoriasis, Steven-Johnson-Syndrom, idiopathische Sprue, autoimmune entzündliche Darmerkrankungen (einschließlich beispielsweise ulzerative Kolitis und Crohn-Krankheit), endokrine Ophthalmopathie, Graves-Krankheit, Sarkoidose, multiple Sklerose, primäre Gallenzirrhose, juveniler Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (anterior und posterior), Keratokonjunktivitis sicca und Frühlingskeratokonjunktivitis, interstielle Lungenfibrose, psoriatische Arthritis und Glomerulonephritis (mit und ohne nephrotisches Syndrom, einschließlich beispielsweise idiopathisches nephrotisches Syndrom oder Nephropathie mit minimaler Veränderung).

Weitere Untersuchungsbereiche mit potentieller Anwendbarkeit sind als antiparasitäres, insbesondere antiprotozoelles Mittel, wobei als mögliche Anwendungsgebiete die Behandlung von Malaria, Kokzidiomykose und Schistosomiasis vorgeschlagen wurden und neuerdings auch die Verwendung bei der Krebstherapie, z. B. als Mittel zur Reversion oder Aufhebung der Resistenz gegen anderweitige antineoplastische oder zytostatische Therapien.

Seit der ursprünglichen Entdeckung von Ciclosporin wurde eine Vielzahl von natürlich auftretenden Cyclosporinen isoliert und identifiziert, und zahlreiche weitere nicht-natürliche Cyclosporine wurden durch total- oder halbsynthetische Verfahren oder durch Anwendung von modifizierten Züchtungstechniken hergestellt. Die Klasse der Cyclosporine ist nunmehr sehr umfangreich und umfaßt beispielsweise die natürlich auftretenden Cyclosporine A bis Z (vgl. Traber et al. 1, Helv. Chim. Acta. Bd. 60 [1977], Seiten 1247 bis 1255; Traber et al. 2,

Helv. Chim. Acta, Bd. 65, Nr. 162 [1982], Seiten 1655 bis 1667; Kobel et al., Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology, Bd. 14 [1982], Seiten 273–240 [1982]; und von Wartburg et al., Progress in Allergy, Bd. 38 [1986], Seiten 28–45, sowie verschiedene nicht-natürliche Cyclosporin-Derivate und künstliche oder synthetische Cyclosporine unter Einschuß der sogenannten Dihydro-cyclosporine [bei denen der Rest  $-x-y-$  des  $-MeBmt$ -Restes (vorstehende Formel B) unter Bildung von  $-x-y = -CH_2-CH_2-$  gesättigt ist]; derivatisierte Cyclosporine, bei denen beispielsweise ein weiterer Substituent am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des Sarcosylrestes in der 3-Stellung des Cyclosporinmoleküls eingeführt ist); Cyclosporine, bei denen der  $-MeBmt$ -Rest in isomerer Form vorhanden ist (bei denen beispielsweise die Konfiguration an den Positionen 6' und 7' des  $MeBmt$ -Restes cis anstelle von trans ist); und Cyclosporine, bei denen abweichende Aminosäuren an speziellen Positionen innerhalb der Peptidsequenz eingeführt sind, wobei beispielsweise das von R. Wenger entwickelte Totalsyntheseverfahren zur Herstellung von Cyclosporinen angewandt wird (vgl. z. B. Traber 1, Traber 2 und Kobel a.a.O.; US-PSen 41 08 985, 42 10 581 und 42 20 641, Europäische Patentveröffentlichungen 00 34 567, 00 56 782 und 02 96 122; Internationale Patentveröffentlichung WO 86/02 080; Wenger 1, Transp. Proc. Bd. 15; Suppl. 1 [1983], Seite 2230; Wenger 2, Angew. Chem. Int. Ed., Bd. 24 [1985], S. 77 und Wenger 3, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Bd. 50 [1986], S. 123).

Die Klasse der Cyclosporine umfaßt nunmehr beispielsweise  $[Thr]^2$ -,  $[Val]^2$ -,  $[Nva]^2$ - und  $[Nva]^2$ - $[Nva]^5$ -Cyclosporin (auch bekannt als Cyclosporine C, D, G bzw. M),  $[3'-O-Acyl-MeBmt]^1$ -Cyclosporin (auch bekannt als Cyclosporin A-acetat),  $[Dihydro-MeBmt]^1$ - $[Val]^2$ -Cyclosporin (auch bekannt als Dihydro-cyclosporin D),  $[3'-Desoxy-3'-oxo-MeBmt]^1$ - $[Val]^2$ - und  $[Nva]^2$ -Cyclosporin,  $[(D)Fluormethyl-Sar]^3$ -Cyclosporin,  $[(D)Ser]^5$ -Cyclosporin,  $[Melle]^1$ -Cyclosporin,  $[(D)MeVal]^1$ -Cyclosporin (auch bekannt als Cyclosporin H),  $[MeAla]^6$ -Cyclosporin,  $[(D)Pro]^3$ -Cyclosporin und dgl.

(In Übereinstimmung mit der nunmehr vereinbarten Nomenklatur für Cyclosporine erfolgt die Bezeichnung unter Bezugnahme auf die Struktur von Cyclosporin (d. h. Cyclosporin A). Dies wird durchgeführt, indem man zunächst die vorhandenen Aminosäurereste, die sich von denen in Cyclosporin unterscheiden, bezeichnet (z. B.  $[(D)Pro]^3$ ), um anzugeben, daß das in Frage stehende Cyclosporin einen  $-(D)Pro$ -Rest anstelle des  $-Sar$ -Restes in der 3-Stellung aufweist und dann den Ausdruck "Cyclosporin" anwendet, um zum Ausdruck zu bringen, daß die übrigen Reste mit denen von Cyclosporin identisch sind. Die einzelnen Reste werden numeriert, wobei man mit dem Rest  $-MeBmt-$ ,  $-Dihydro-MeBmt-$  oder dem Äquivalent davon in Position 1 beginnt.)

Sehr viele dieser zusätzlichen Cyclosporine weisen eine mit Cyclosporin vergleichbare pharmazeutische Verwertbarkeit oder eine spezifischere Verwertbarkeit auf, beispielsweise eine besondere Aktivität bei der Reversion von Tumoresistenzen gegen eine cytostatische Therapie. In der Literatur finden sich zahlreiche Vorschläge für die Anwendung dieser Verbindungen als therapeutische Mittel.

Trotz des sehr wichtigen Beitrags, den Cyclosporin insbesondere auf dem Gebiet der Organtransplantation und der Therapie von Autoimmunerkrankungen geleistet hat, treten Schwierigkeiten bei der Bereitstellung wirksamerer und zweckmäßigerer Mittel zur Verabreichung auf. Ferner stellen die Berichte über das Auftreten von unerwünschten Nebenreaktionen, insbesondere von nephrotoxischen Reaktionen, ein ernsthaftes Hindernis bei der erweiterten Anwendung dieser Verbindungen dar. Charakteristisch für die Cyclosporine ist ihre stark hydrophobe Beschaffenheit. Vorgeschlagene flüssige Formulierungen, z. B. zur oralen Verabreichung von Cyclosporinen, basieren bisher vorwiegend auf der Verwendung von Ethanol und Ölen oder ähnlichen Vehikeln als Trägermedien. Somit setzt die handelsübliche Cyclosporin-Trinklösung Methanol und Olivenöl als Trägermedium in Verbindung mit Labrafil als oberflächenaktivem Mittel ein; vgl. z. B. US-PS 43 88 307. Die Verwendung der Trinklösung und ähnlicher Zusammensetzungen, wie sie im Stand der Technik vorgeschlagen sind, ist jedoch von zahlreichen Schwierigkeiten begleitet.

Zunächst kann die Notwendigkeit der Verwendung von Ölen oder von Trägerstoffen auf Ölbasis zu Präparationen von unangenehmem Geschmack führen oder anderweitige Geschmacksbeeinträchtigungen herbeiführen, insbesondere bei der Langzeittherapie. Diese Wirkungen lassen sich durch eine Präsentation in Form von Gelatinekapseln maskieren. Um jedoch das Cyclosporin in Lösung zu halten, muß der Ethanolgehalt hoch sein. Die Verdampfung des Ethanols, z. B. aus Kapseln oder aus anderen Darreichungsformen, wenn diese beispielsweise geöffnet sind, führt zur Entwicklung eines Cyclosporin-Niederschlags. Werden derartige Zusammensetzungen in Form von sogenannten Weichgelatinekapseln präsentiert, macht diese spezielle Schwierigkeit die Verpackung des verkapselten Produkts in einem luftdichten Behälter, z. B. einer luftdichten Blister-Packung oder einer Aluminiumfolien-Blister-Packung, erforderlich. Dies führt wiederum zu einer voluminösen Beschaffenheit des Produkts und zu einer Verteuerung der Herstellung. Die Lagereigenschaften der vorerwähnten Formulierungen sind somit bei weitem nicht ideal.

Die mit existierenden oralen Cyclosporin-Dosierungssystemen erreichten Bioverfügbarkeitsspiegel sind ebenfalls gering und weisen zwischen einzelnen Personen, einzelnen Patiententypen und auch bei gleichen Einzelpersonen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Therapieverlauf starke Schwankungen auf. So zeigen Berichte in der Literatur, daß die derzeit zur Verfügung stehende Therapie unter Verwendung der handelsüblichen Cyclosporin-Trinklösung eine durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von nur 30% ergibt, wobei erhebliche Schwankungen zwischen einzelnen Gruppen bestehen, z. B. zwischen Empfängern von Lebertransplantaten (relativ geringe Bioverfügbarkeit) und von Knochenmarkstransplantaten (relativ hohe Bioverfügbarkeit). Die berichteten Schwankungen der Bioverfügbarkeit zwischen Patienten variieren von 1 oder einigen % für bestimmte Patienten bis zu 90% oder mehr für andere Patienten. Wie bereits erwähnt, wird häufig bei Einzelpersonen eine ausgeprägte Veränderung der Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Zeit beobachtet.

Um eine wirksame immunsuppressive Therapie zu erreichen, müssen im Blut oder im Serum Cyclosporinspiegel in einem speziellen Bereich aufrechterhalten werden. Der erforderliche Bereich kann seinerseits je nach dem speziellen zu behandelnden Zustand, beispielsweise in Abhängigkeit davon, ob die Therapie zur Verhinderung der Abstoßungsreaktion von Transplantaten oder zur Bekämpfung einer Autoimmunerkrankung dient, und je

nachdem, ob gleichzeitig mit der Cyclosporintherapie eine andere immunsuppressive Therapie angewandt wird, oder nicht, variieren. Aufgrund der starken Schwankungen in den mit herkömmlichen Dosierungsformen erzielten Bioverfügbarkeitsspiegeln, variieren auch die zur Erzielung der erforderlichen Blutserumspiegel notwendigen Tagesdosen von einer Person zur anderen und auch bei ein- und derselben Person erheblich. Aus diesem Grund ist es erforderlich, die Blut/Blutserum-Spiegel der einer Cyclosporintherapie unterworfenen Patienten in regelmäßigen und häufigen Abständen zu überwachen. Die Überwachung der Blut/Blutserum-Spiegel, die im allgemeinen durch RIA oder eine gleichwertige Immunoassay-Technik, z. B. unter Anwendung der Technik auf der Basis monoklonaler Antikörper, durchgeführt wird, muß regelmäßig ausgeführt werden. Dies ist notwendigerweise zeitaufwendig und lästig und trägt zusätzlich zu den Gesamtkosten der Therapie bei. Zu all diesen deutlich erkennbaren praktischen Schwierigkeiten kommt das Auftreten der bereits erwähnten unerwünschten Nebenreaktionen, die bei allen verfügbaren oralen Dosierungsformen beobachtet werden.

Aus dem Stand der Technik sind verschiedene Vorschläge zur Überwindung dieser Schwierigkeiten bekannt, unter Einschluß von sowohl festen als auch flüssigen oralen Dosierungsformen.

So schlägt JP-A-71 682/1985 (Takada et al.) die Anwendung von Mitteln vor, die die lymphatische Bereitstellung von Cyclosporinen, insbesondere durch Verabreichung in Verbindungen mit oberflächenaktiven Mitteln, erhöhen. Unter einer allgemeinen Aufzählung von oberflächenaktiven Mitteln, die verwendet werden können, befinden sich Saccharose-fettsäureester, wie Saccharose-oleat, -palmitat oder -stearat, sowie andere Fettsäureester, insbesondere Sorbitanfettsäureester, wie Sorbitanoleat, -palmitat oder -stearat. Obgleich die Verwendung von Mono- als auch von Polyestern angegeben ist, geht der Vorschlag in Richtung einer allgemeinen Bevorzugung von Mono- oder Diestern. Andere aufgeführte oberflächenaktive Mittel sind polyoxyethylierte, hydrierte pflanzliche Öle sowie unter den Handelsbezeichnungen Cremophore RH und Nikkol HCO 60 bekannte und handelsübliche Produkte. Für diese Produkte ist eindeutig angegeben, daß sie beispielsweise gegenüber den genannten oberflächenaktiven Mitteln auf Saccharoseesterbasis bevorzugt sind.

Beispiel 3 der genannten japanischen Patentanmeldung beschreibt die Bereitstellung eines wäßrigen Präparats mit einem Gehalt an einem Saccharose-fettsäureester mit der Bezeichnung F160 als oberflächenaktiver Komponente. Das Präparat enthält 3,5 mg Cyclosporin und 2 mg Saccharoseester in 1 ml H<sub>2</sub>O. Um eine Dispersion des Cyclosporins zu erreichen, ist eine 5minütige Ultraschallbehandlung mit 100 W erforderlich. Das als "durchsichtige Lösung" beschriebene Präparat wird direkt in Tierversuchen eingesetzt, um die relative lymphatische Resorption zu untersuchen. Aufgrund der sehr geringen Löslichkeit von Cyclosporin in H<sub>2</sub>O und der untergeordneten Menge an eingesetztem oberflächenaktiven Mittel ist es klar, daß die behauptete Lösung ein künstliches Ergebnis der Ultraschallbehandlung darstellt. Es ist nicht nur die erzielte Cyclosporin-Konzentration beispielsweise für eine orale Dosierungsform unzureichend gering, sondern das Präparat ist auch von Natur aus instabil, so daß aus diesem Grunde de facto die Verwendung als beliebige praktische oder handelsübliche galenische Form ausgeschlossen ist. Es stellt im wesentlichen lediglich ein experimentelles System dar, das Laboratoriumsuntersuchungen ermöglicht und darüber hinaus nicht anwendbar ist. Es gibt keinen Vorschlag zur Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln in irgendeinem anderen Zusammenhang als in bezug mit der lymphatischen Bereitstellung.

Die japanische Patentanmeldung Nr. 1 93 129/1987 (Veröffentlichungs-Nr. 0 38 029/1989) (ebenfalls Takada et al.) offenbart pulverförmige Präparate mit einem Gehalt an Cyclosporin, das in einer festen, nicht-oberflächenaktiven Trägerphase, z. B. mit einem Gehalt an Saccharose, Sorbit, Weinsäure, Harnstoff, Celluloseacetophthalat, Methacrylsäure/Methylmethacrylat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, zusammen mit untergeordneten Mengen an einem oberflächenaktiven Mittel dispergiert ist. Wiederum wird das oberflächenaktive Mittel mit dem Ziel zugesetzt, die lymphatische Bereitstellung zu erhöhen. In diesem Zusammenhang ist die Anmeldung klar darauf abgestellt, praktische Mittel zur Anwendung der Lehre der vorerwähnten japanischen Anmeldung Nr. 71 682/1985 bereitzustellen. Ein Hinweis auf Saccharoseester als mögliche oberflächenaktive Komponenten fehlt in diesem Fall. Der Hinweis auf Sorbitanester bei der Aufzählung von möglichen oberflächenaktiven Komponenten ist beibehalten. Jedoch werden wiederum Produkte des Nikkol HCO 60-Typs als bevorzugte oberflächenaktive Mittel angegeben. Nikkol HCO 60 wird in den Beispielen als einziges oberflächenaktives Mittel eingesetzt. Es gibt keinen Hinweis darauf, daß die geltend gemachte Steigerung der lymphatischen Bereitstellung einen praktischen Nutzen mit sich bringt oder zur Lösung einer der vorstehend erörterten Schwierigkeiten, die bisher bei der Cyclosporintherapie aufgetreten sind, beiträgt.

Erfindungsgemäß werden neue galenische Cyclosporin-Formulierungen bereitgestellt, die Fettsäuresaccharidmonoester als primäre Trägerkomponenten enthalten. Mit diesen Formulierungen werden die bisher im Stand der Technik auftretenden Schwierigkeiten bei der Therapie mit Cyclosporin, z. B. mit Cyclosporin, überwunden oder wesentlich verringert. Insbesondere wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen die Herstellung von festen, halbfesten und flüssigen Zusammensetzungen mit einem Gehalt an Cyclosporin in ausreichend hoher Konzentration gestatten, so daß beispielsweise eine bequeme orale Verabreichung möglich ist und gleichzeitig eine verbesserte Wirksamkeit, z. B. in bezug auf die Bioverfügbarkeitseigenschaften, erreicht wird.

Insbesondere wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine wirksame Cyclosporin-Dosierung bei gleichzeitiger Erhöhung der Resorptions/Bioverfügbarkeits-Spiegel sowie eine verringerte Schwankung der Resorption/Bioverfügbarkeits-Spiegel sowohl bei Einzelpersonen, die eine Cyclosporin-Therapie erhalten, als auch zwischen verschiedenen Einzelpersonen vermindern. Durch Anwendung der Lehre der vorliegenden Erfindung sind Cyclosporin-Dosierungsformen erhältlich, die eine verringerte Schwankung der erzielten Cyclosporin/Blut/Blutserum-Spiegel bei Dosierungen für einzelne Patienten sowie bei Einzelpatienten/Einzelpatientengruppen im Vergleich untereinander gewährleisten. Die Erfindung ermöglicht somit die Verringerung der zur Erzielung einer wirksamen Therapie erforderlichen Cyclosporin-Dosierungsspiegel. Ferner ermöglicht sie eine engere Standardisierung sowie eine Optimierung der Erfordernisse für eine fortlaufende

tägliche Dosierung für einzelne Patienten, die eine Cyclosporin-Therapie erhalten, sowie für Gruppen von Patienten, die einer entsprechenden Therapie unterzogen werden.

Durch die engere Standardisierung der Dosierungsmengen für einzelne Patienten und der Blut/Blutserum-Spiegel-Reaktion sowie der Dosierungs- und Reaktionsparameter für Patientengruppen können die Überwachungserfordernisse vermindert werden, was die Kosten der Therapie erheblich senkt.

Durch eine Verminderung der erforderlichen Cyclosporin-Dosierungs-Standardisierung von erzielten Bioverfügbarkeitseigenschaften bietet die vorliegende Erfindung auch eine Möglichkeit, das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere von nephrotoxischen Reaktionen, bei Patienten, die eine Cyclosporin-Therapie erhalten, zu vermindern.

Ferner ermöglicht die vorliegende Erfindung die Herstellung von Zusammensetzungen auf Nichtalkanolbasis, d. h. die frei oder im wesentlichen frei von Ethanol sind. Bei derartigen Zusammensetzungen werden die vorstehend erörterten Stabilitätsprobleme und die damit einhergehenden Verarbeitungsschwierigkeiten, die bei bekannten alkanolischen Zusammensetzungen von Natur aus gegeben sind, vermieden. Somit stellt die Erfindung unter anderem Zusammensetzungen bereit, die besser zur Darreichung in Form von Kapseln, d. h. harten oder weichen Gelatinekapseln geeignet sind und bei denen die Verpackungsschwierigkeiten, beispielsweise die vorstehend für Weichgelatinekapseln geschilderten Probleme, beseitigt oder wesentlich vermindert sind.

Insbesondere wird erfindungsgemäß eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die folgende Bestandteile enthält:

- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
- b) einen Fettsäuresaccharidmonoester und
- c) ein Verdünnungsmittel oder Trägerstoff,

wobei

- i) es sich bei der Komponente (c) um ein Lösungsmittel für die beiden Komponenten (a) und (b) handelt, wobei die Komponenten (a) und (b) jeweils unabhängig voneinander eine Löslichkeit in der Komponente (c) von mindestens 10% bei Umgebungstemperatur besitzen; oder
- ii) es sich bei der Komponente (c) um ein Lösungsmittel für die beiden Komponenten (a) und (b) handelt und die Komponenten (a) und (c) in der Zusammensetzung in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gew.-Teile [(a) : (c)] vorhanden sind; oder
- iii) es sich bei der Komponente (c) um ein Lösungsmittel für die beiden Komponenten (a) und (b) handelt und die Zusammensetzung in einer festen Einheitsdosisform, die sich für die orale Verabreichung eignet, formuliert ist; oder
- iv) die Komponente (c) ein Poly-(C<sub>2</sub>-4-alkylen)-glykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von höchstens 7000 oder einer Viskosität bei 50° C von höchstens 15 000 mPa · s oder einen C<sub>3</sub>-5-Alkylenpolyolether oder -ester enthält; oder
- v) die Zusammensetzung nicht-wässrig oder im wesentlichen nicht-wässrig ist; oder
- vi) die Zusammensetzung (c) einen festen polymeren Träger, ein Organosiliciumoxid-Polymer oder Paraffinum per- oder sub-liquidum enthält und die Komponente (a) in der Zusammensetzung in fester Lösung (b) vorliegt.

Die so definierten Zusammensetzungen stellen neue und besonders vorteilhafte Varianten der allgemein in der französischen Patentanmeldung Nr. 88 11 953 und den entsprechenden Patentanmeldungen in anderen Ländern (einschließlich USSN 07/2 43 577, DE-OS 38 304 945, japanische Patentanmeldung 2 31 396/88 und GB-Anmeldung 88 21 443.9 [erste Veröffentlichung in Frankreich, 17.3.1989 unter der Nummer 26 20 336]) allgemein beanspruchten Produkte dar.

Die vorstehenden Definitionen (i) bis (vi) sind so zu verstehen, daß sie sich gegenseitig nicht ausschließen. Die Zusammensetzungen der Erfindung umfassen somit Zusammensetzungen, die so definiert sind, daß sie einer oder mehrerer der unter (i) bis (vi) definierten Bedingungen entsprechen. Bevorzugte Zusammensetzungen der Erfindung sind solche, die beispielsweise beliebigen zwei oder mehr der Bedingungen (i) bis (v) entsprechen.

Der hier und in den Patentansprüchen verwendete Ausdruck "pharmazeutische Zusammensetzung" ist so zu verstehen, daß er Zusammensetzungen definiert, deren einzelne Komponenten oder Bestandteile selbst pharmazeutisch verträglich sind, die beispielsweise bei beabsichtigter oraler Verabreichung für die orale Anwendung oder bei beabsichtigter topischer Verabreichung für die topische Anwendung verträglich sind.

Das bevorzugte Cyclosporin im Rahmen der Komponente (a) ist Cyclosporin. Eine weitere bevorzugte Komponente (a) ist [Nva]<sup>2</sup>-Cyclosporin, das auch als Cyclosporin G bekannt ist.

Bevorzugte Komponenten (b) zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind wasserlösliche Fettsäuresaccharidmonoester, z. B. Fettsäuremonoester von Sacchariden mit einer Löslichkeit in Wasser von mindestens 3,3% bei Umgebungstemperatur, d. h. die in Wasser bei Umgebungstemperatur in einer Menge von mindestens 1 g Monoester pro 30 ml Wasser auflösbar sind.

Der Fettsäurerest der Komponenten (b) kann gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren oder Gemische davon enthalten. Besonders geeignete Komponenten (c) sind C<sub>6</sub>-18-Fettsäuresaccharidmonoester, insbesondere wasserlösliche C<sub>6</sub>-18-Fettsäuresaccharidmonoester. Besonders geeignete Komponenten (c) sind Capronsäure (C<sub>6</sub>)-, Caprylsäure (C<sub>8</sub>)-, Caprinsäure (C<sub>10</sub>)-, Laurinsäure (C<sub>12</sub>)-, Myristinsäure (C<sub>14</sub>)-, Palmitinsäure (C<sub>16</sub>)-, Ölsäure (C<sub>18</sub>)-, Ricinolsäure (C<sub>18</sub>)- und 12-Hydroxystearinsäure (C<sub>18</sub>)-Saccharidmonoester, insbesondere Laurinsäuresaccharidmonoester.

Der Saccharidrest der Komponente (b) kann beliebige geeignete Zuckerreste umfassen, z. B. Mono-, Di- oder

Trisaccharidreste. Vorzugsweise umfaßt der Saccharidrest Di- oder Trisaccharidreste. Bevorzugte Komponenten (b) umfassen C<sub>6-14</sub>-Fettsäuredisaccharidmonoester und C<sub>8-18</sub>-Fettsäuretrisaccharidmonoester.

Besonders geeignete Saccharidreste sind Saccharose- und Raffinosereste. Besonders geeignete Komponenten (b) sind somit Saccharosemonocaproat, Saccharosemonolaurat, Saccharosemonomyristat, Saccharosemonooleat, Saccharosemonoricinoleat, Raffinosemonocaproat, Raffinosemonolaurat, Raffinosemonomyristat, Raffinosemonopalmitat und Raffinosemonooleat. Besonders bevorzugte Komponenten (b) sind Raffinosemonolaurat und insbesondere Saccharosemonolaurat.

Die Komponenten (b) weisen vorzugsweise ein Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht (HLB) von mindestens 10 auf.

Die Komponenten (b) weisen vorzugsweise eine Reinheit des Esterrestes von mindestens 80%, insbesondere von mindestens 90% und ganz besonders von mindestens 95% auf. Die Komponenten (b) weisen vorzugsweise einen Schmelzpunkt von etwa 15 bis etwa 60°C und insbesondere von etwa 25 bis etwa 50°C auf.

Gemäß den vorstehenden Definitionen für die Zusammensetzungen der Erfindung (ii) und (iii) sind die Komponenten (c) als Materialien definiert, bei denen beide Komponenten (a) und (b) bei Umgebungstemperatur, z. B. bei Temperaturen von etwa 20°C, eine wesentliche Löslichkeit aufweisen. Bevorzugte Komponenten (c) sind Materialien, in denen (a) und (b) unabhängig voneinander eine Löslichkeit von mindestens 10% (gemäß dem Erfordernis der Definition (i)), vorzugsweise von mindestens 25% und insbesondere von mindestens 50% (in denen beispielsweise die Komponenten (a) oder (b) unabhängig voneinander eine Löslichkeit in der Größenordnung von mindestens 100 mg, vorzugsweise 250 mg und insbesondere mindestens 500 mg/ml besitzen) bei Raumtemperatur aufweisen. Besonders bevorzugt sind Materialien, bei denen die Komponente (a) eine Löslichkeit von mindestens 10%, vorzugsweise mindestens 25% und insbesondere mindestens 50% aufweist, und/oder in denen die Komponente (b) eine Löslichkeit von mindestens 100%, vorzugsweise mindestens 200% und insbesondere mindestens 300% aufweist (in denen beispielsweise die Komponente (b) eine Löslichkeit in der Größenordnung von mindestens 1000, vorzugsweise 2000 und insbesondere mindestens 3000 mg/ml besitzt).

Zu den Komponenten (c), die zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeignet sind, gehören

- c<sup>1</sup>) Ethanol;
  - c<sup>2</sup>) C<sub>2-4</sub>-Alkylenglykole;
  - c<sup>3</sup>) C<sub>3-5</sub>-Alkylenpolyole;
  - c<sup>4</sup>) Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykole; und
  - c<sup>5</sup>) C<sub>3-5</sub>-Alkylenpolyether oder -ester,
- sowie beliebige Gemische davon.

Gemäß den allgemeinen Zielen der Erfindung ist die Verwendung von Ethanol entweder allein oder im Gemisch mit beliebigen anderen Komponenten (c) jedoch im allgemeinen weniger bevorzugt.

Wenn die Komponente (c) ein C<sub>2-4</sub>-Alkylenglykol (c<sup>2</sup>) enthält, handelt es sich dabei vorzugsweise um ein Propylenglykol, insbesondere um 1,2-Propylenglykol. Wenn die Komponente (c) ein C<sub>3-5</sub>-Alkylenpolyol (c<sup>3</sup>) umfaßt, handelt es sich dabei vorzugsweise um ein C<sub>3-5</sub>-Alkylentriol, insbesondere um Glycerin.

Wenn die Komponente (c) ein Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykol (c<sup>4</sup>) umfaßt, handelt es sich geeigneterweise um ein Polyethylenglykol. Zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weisen diese Komponenten vorzugsweise ein durchschnittliches Molekulargewicht von nicht mehr als etwa 7000 (vgl. die Definition (iv)), z. B. bis zu 6600, insbesondere nicht mehr als etwa 2000, z. B. bis zu 1600 und ganz besonders nicht mehr als etwa 500 auf. Vorzugsweise besitzen derartige Komponenten eine Viskosität von höchstens etwa 15 000 mPa · s, insbesondere von mindestens etwa 1000 mPa · s und ganz besonders von mindestens etwa 200 mPa · s bei 50°C oder insbesondere bei Umgebungstemperaturen (vgl. die Definition (iv)). Geeignete Polyethylenglykole zur Verwendung als Komponenten (c) sind beispielsweise in Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 2. revidierte und erweiterte Auflage (1981), Bd. 2, Seiten 726 bis 731 beschrieben, insbesondere die Produkte PEG (Polyethylenglykol) 200, 300, 400 und 600, sowie PEG 1000, 2000, 4000 oder 6000, und insbesondere 200, 300 und 400, die beispielsweise in etwa folgende physikalische Eigenschaften aufweisen:

	PEG 200	PEG 300	PEG 400	PEG 600
Molgewicht	ca. 190—210	ca. 285—215	ca. 380—420	ca. 570—630
Viskosität, mPa · s	ca. 46—53	ca. 66—74	ca. 85—95	ca. 130—150
Gefrierpunkt	ca. —50°C	ca. 16 bis —12°C	ca. —3 bis 8°C	ca. 15 bis 25°C
$n_D^{25}$	ca. 1,459	ca. 1,465	ca. 1,465	ca. 1,467

Wenn die Komponente (c) einen C<sub>3-5</sub>-Alkylenpolyether oder -ester (c<sup>5</sup>) umfaßt, handelt es sich geeigneterweise um einen C<sub>3-5</sub>-Alkylentriol-, insbesondere Glycerin-, -ether oder -ester. Geeignete Komponenten (c<sup>5</sup>) umfassen gemischte Ether oder Ester, d. h. Komponenten unter Einschluß anderer Ether- oder Esterbestandteile, beispielsweise die Umesterungsprodukte von C<sub>3-5</sub>-Alkylentriolestern mit anderen Mono-, Di- oder Polyolen.

Besonders geeignete Komponenten (c<sup>5</sup>) sind gemischte C<sub>3-5</sub>-Alkylentriol/Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykolfettsäureester, insbesondere gemischte Glycerin/Polyethylen- oder Polypropylenglykolfettsäureester.

Zu den besonders geeigneten Komponenten (c<sup>5</sup>) für die erfindungsgemäße Verwendung gehören Produkte, die durch Umesterung von Glyceriden, z. B. Triglyceriden, mit Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykolen, z. B. Polyethylen-



glykolen, und gegebenenfalls Glycerin erhältlich sind. Derartige Umesterungsprodukte werden im allgemeinen durch Alkoholyse von Glyceriden, z. B. Triglyceriden, in Gegenwart eines Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykols, z. B. Polyethylenglykol, und gegebenenfalls von Glycerin erhalten (d. h. um die Umesterung von der Glycerid- in die Polyalkylenglykol/Glycerin-Komponente durchzuführen, d. h. über eine Polyalkylen-Glykolyse/Glycerolyse). Im allgemeinen wird eine derartige Reaktion durch Umsetzung der angegebenen Komponenten (Glycerid, Polyalkylenglykol und gegebenenfalls Glycerin) bei erhöhten Temperaturen unter einer inerten Atmosphäre unter ständigem Bewegen durchgeführt.

Bevorzugte Glyceride sind Fettsäuretriglyceride, z. B. (C<sub>10-22</sub>-Fettsäure)-triglyceride, unter Einschluß von natürlichen und hydrierten Ölen, insbesondere pflanzlichen Ölen. Zu geeigneten pflanzlichen Ölen gehören beispielsweise Olivenöl, Mandelöl, Erdnußöl, Kokosöl, Palmöl, Sojaöl und Weizenkeimöl und insbesondere natürliche oder hydrierte Öle, die reich an (C<sub>12-16</sub>-Fettsäure)-esterresten sind.

Bevorzugte Polyalkylenglykollmaterialien sind Polyethylenglykole, insbesondere Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht von etwa 500 bis etwa 4000, z. B. von etwa 1000 bis etwa 2000.

Geeignete Komponenten (c<sup>5</sup>) umfassen somit Gemische von C<sub>3-5</sub>-Alkylentriolestern, z. B. Mono-, Di- und Triester in variablen relativen Mengen; und Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykol-mono- und -diester, zusammen mit untergeordneten Mengen an freiem C<sub>3-5</sub>-Alkylentriol und freiem Poly-(C<sub>2-5</sub>-alkylen)-glykol. Wie vorstehend erwähnt, handelt es sich beim bevorzugten Alkylentriolrest um Glyceryl. Bevorzugte Polyalkylenglykolreste sind Polyethylenglycolreste, insbesondere mit einem Molekulargewicht von etwa 500 bis etwa 4000. Bevorzugte Fettsäurereste sind C<sub>10-22</sub>-Fettsäureesterreste, insbesondere gesättigte C<sub>10-22</sub>-Fettsäureesterreste.

Besonders geeignete Komponenten (c<sup>5</sup>) können somit alternativ folgendermaßen definiert werden: Umesterungsprodukte eines natürlichen oder hydrierten pflanzlichen Öls und eines Polyethylenglykols und gegebenenfalls von Glycerin; oder Zusammensetzungen, die folgende Bestandteile enthalten oder aus ihnen bestehen: Glyceryl-mono-, -di- und -tri-C<sub>10-22</sub>-fettsäureester und Polyethylenglycol-mono- und -di-C<sub>10-22</sub>-fettsäureester (gegebenenfalls zusammen mit beispielsweise untergeordneten Anteilen an freiem Glycerin und freiem Polyethylenglykol).

In bezug auf die vorstehenden Definitionen gelten für die bevorzugten pflanzlichen Öle, Polyethylenglykole oder Polyethylenglykolreste die vorstehenden Ausführungen. Besonders geeignete Komponenten (c<sup>5</sup>), wie sie vorstehend für die erfindungsgemäße Verwendung beschrieben worden sind, sind bekannt und im Handel unter der Handelsbezeichnung Gelucir erhältlich, insbesondere die folgenden Produkte:

- i) Gelucir 33/01, F. = etwa 33–38°C, Verseifungszahl = etwa 240/260;
- ii) Gelucir 35/10, F. = etwa 29–34°C, Verseifungszahl = etwa 120–140;
- iii) Gelucir 37/02, F. = etwa 34–40°C, Verseifungsgrad = etwa 200–220;
- iv) Gelucir 42/12, F. = etwa 41–46°C, Verseifungszahl = 95–115;
- v) Gelucir 44/14, F. = etwa 42–46°C, Verseifungszahl = 75–95;
- vi) Gelucir 46/07, F. = etwa 47–52°C, Verseifungszahl = etwa 125–145°C;
- vii) Gelucir 48/09, F. = etwa 47–52°C, Verseifungszahl = etwa 105–125;
- viii) Gelucir 50/02, F. = etwa 48–52°C, Verseifungszahl = etwa 180–200;
- ix) Gelucir 50/13, F. = etwa 46–41°C, Verseifungszahl = etwa 65–85;
- x) Gelucir 53/10, F. = 48–53°C, Verseifungszahl = etwa 95–115;
- xi) Gelucir 62/05, F. = etwa 60–65°C, Verseifungszahl = etwa 70–90.

Die vorstehenden Produkte (i) bis (x) weisen alle eine Säurezahl von <2 auf. Das Produkt (xi) weist eine Säurezahl von <5 auf. Die Produkte (ii), (iii) und (vi) bis (x) weisen eine Jodzahl von <3 auf. Das Produkt (i) weist eine Jodzahl von ≤8 auf. Die Produkte (iv) und (v) weisen eine Jodzahl von <5 auf. Das Produkt (xi) weist eine Jodzahl von <10 auf. Komponenten (c<sup>5</sup>) mit einer Jodzahl von <1 werden im allgemeinen bevorzugt. Es ist darauf hinzuweisen, daß Gemische der Komponenten (c<sup>5</sup>) gemäß der vorstehenden Definition ebenfalls in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden können.

Wenn eine Komponente (c) gemäß der vorstehenden speziellen Beschreibung (d. h. eine Komponente, die beliebigen der vorstehenden Definitionen (i) bis (iv) genügt oder beliebige Komponenten gemäß der Definition (c<sup>1</sup>) bis (c<sup>5</sup>)) verwendet wird, enthalten die Zusammensetzungen der Erfindung im allgemeinen die Komponente (a) in einem Trägermedium mit einem Gehalt an den Komponenten (b) und (c). Üblicherweise sind die Komponenten (a) und (b) jeweils in den Zusammensetzungen der Erfindung in Dispersion oder Lösung vorhanden, z. B. als molekulare oder miszellare Dispersion oder Lösung (gegebenenfalls unter Einschluß einer festen Lösung). Somit ist die Komponente (a) im allgemeinen in Dispersion oder Lösung in den beiden Komponenten (b) und (c) vorhanden und die Komponente (b) liegt wiederum in Lösung in (c) vor. Die Komponente (b) dient in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im allgemeinen als Träger oder Lösungsvermittler (vor und/oder nach der Verabreichung) für die Komponente (a), und die Komponente (c) dient als Träger oder Fluidisierungsmittel (die vorliegende Erfindung ist selbstverständlich in keiner Weise auf eine spezielle funktionelle Beziehung zwischen den Komponenten (a), (b) und (c) beschränkt, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist).

Ferner ist es bevorzugt, daß bei Verwendung einer Komponente (c) gemäß den vorstehenden Ausführungen die Zusammensetzungen der Erfindung in festen Einheitsdosisformen für die orale Verabreichung formuliert werden, d. h. daß sie beispielsweise in eingekapselter Form in Hart- oder Weichgelatine dargereicht werden, die sich für die orale Verabreichung eignen (vgl. die Definition (iii)). Diese Einheitsdosisformen enthalten, wie nachstehend näher erläutert, vorzugsweise z. B. 2 bis 200 mg der Komponente (a) pro Einheitsdosis.

Bei Verwendung einer Komponente (c) gemäß den vorstehenden Ausführungen liegen die Komponenten (a) und (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gew.-Teile [(a) : (c)] (vgl. die Definition (ii)) vor. Die Komponenten (a) und (b) liegen vorzugsweise in einem

Verhältnis von 1 : 3 bis 200 Gewichtsteile [(a) : (b)] vor.

Wird eine Komponente (c) gemäß den vorstehenden Ausführungen verwendet, ist es ferner bevorzugt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nicht-wässrig oder im wesentlichen nicht-wässrig sind (vgl. die Definition (v)), d. h. sie weisen beispielsweise einen Wassergehalt von weniger als 20%, insbesondere von weniger als 10%, und ganz besonders von weniger als 5, 2 oder 1%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, auf.

In Übereinstimmung mit den vorstehenden Ausführungen werden erfindungsgemäß auch eine Reihe von speziellen Ausführungsformen bereitgestellt:

— eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Gehalt an einer Komponente (a) und einer Komponente (b) gemäß den vorstehenden Definitionen, und einem Verdünnungsmittel, das unter beliebigen Komponenten (c') bis (c'') gemäß den vorstehenden Definitionen oder unter beliebigen Gemischen davon ausgewählt ist, wobei beliebige der vorstehenden Definitionen (ii) bis (v) erfüllt sind;

— eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Gehalt an einer Komponente (a), (b) und (c') gemäß den vorstehenden Definitionen, wobei die vorstehenden Definitionen (ii), (iii) oder (v) erfüllt sind; und eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Gehalt an einer Komponente (a), (b) und (c'') gemäß den vorstehenden Definitionen.

Wird eine Komponente (c) gemäß den vorstehenden speziellen Ausführungen (d. h. eine Komponente, die beliebigen der Definitionen (i) bis (iv) entspricht, oder beliebige Komponenten (c') bis (c'')) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet, liegen die Komponenten (a) und (c) geeigneterweise in den Zusammensetzungen in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gew.-Teile vor. Vorzugsweise liegen die Komponenten (a) und (c) in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 bis 10, insbesondere von 1 : 1 bis 5 und ganz besonders von etwa 1 : 1,5 bis 2,5 vor, d. h. etwa im Verhältnis von 1 : 1,6 oder 1 : 2 Gew.-Teile [(a) : (c)]. Die Komponenten (a) und (b) liegen vorzugsweise in den Zusammensetzungen in einem Verhältnis von etwa 1 : 3 bis 200, vorzugsweise von etwa 1 : 3 bis 100 und insbesondere von etwa 1 : 3 bis 50 Gew.-Teile vor. Insbesondere liegen die Komponenten (a) und (b) in einem Verhältnis von etwa 1 : 5 bis 20, vorzugsweise von etwa 1 : 5 bis 10 und insbesondere von etwa 1 : 6,0 bis 6,5 vor, beispielsweise in einem Verhältnis von 1 : 6,25 Gew.-Teile [(a) : (b)].

Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Saccharose-Monolaurat als Komponente (b) und 1,2-Propylenglykol als Komponente (c) enthalten, liegen die Komponenten (a) und (b) vorzugsweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 6 bis 7 Gew.-Teile [(a) : (b)] und die Komponenten (a) und (c) vorzugsweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 1,5 bis 2,5 vor, z. B. von etwa 1 : 2 Gew.-Teile [(a) : (c)].

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (c) gemäß den vorstehenden Ausführungen können in beliebigen geeigneten Dosisformen hergestellt werden, z. B. für die orale, parenterale oder topische Anwendung, wie für eine dermale oder ophthalmische Anwendung, z. B. zur Anwendung auf die Augenoberfläche, beispielsweise zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen des Auges, wie vorstehend dargelegt, oder für intraläsionale Injektionen, z. B. bei der Behandlung von Psoriasis.

Vorzugsweise werden derartige Zusammensetzungen in Einheitsdosisformen sowohl für die orale Verabreichung als auch für andere Verabreichungswege bereitgestellt.

Die Menge der in einer derartigen Einheitsdosisform vorliegenden Komponente (a) kann selbstverständlich je nach dem zu behandelnden Zustand, dem beabsichtigten Verabreichungsweg und der gewünschten Wirkung variieren. Im allgemeinen enthalten jedoch derartige Einheitsdosisformen etwa 2 bis etwa 200 mg der Komponente (a), z. B. Ciclosporin, pro Einheitsdosis.

Zu geeigneten Dosisformen für die orale Verabreichung gehören beispielsweise Flüssigkeiten, Granulate und dgl. Bevorzugt sind aber feste Einheitsdosisformen, z. B. Tabletten oder Kapseln, insbesondere Hart- oder Weichgelatine-Kapseln. Derartige orale Einheitsdosisformen enthalten vorzugsweise etwa 5 bis etwa 200 mg, insbesondere etwa 10 oder 20 bis etwa 100 mg, z. B. 15, 20, 25, 50, 75 oder 100 mg, der Komponente (a), z. B. Ciclosporin, pro Einheitsdosis.

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die eine Komponente (c) gemäß den vorstehenden Ausführungen enthalten, besitzen den weiteren Vorteil, daß sie die Grundlage für Zusammensetzungen mit modifizierten Freisetzungseigenschaften darstellen können, z. B. für eine verzögerte Freisetzung der Komponente (a) oder eine Freisetzung der Komponente (a) über längere Zeiträume hinweg, beispielsweise im Anschluß an eine orale Verabreichung. Derartige Zusammensetzungen enthalten zusätzlich eine Komponente (d), die in der Lage ist, die Freisetzungseigenschaften der Zusammensetzung in bezug auf die Komponente (a) zu modifizieren. Zu derartigen Komponenten (d) gehören beispielsweise polymere Vehikel, insbesondere Verdickungsmittel, z. B. polymere oder kolloidale Verdickungsmittel, sowie Mittel, die in Wasser quellen können, z. B. in Wasser quellbare Polymere oder Kolloide.

Geeignete Komponenten (d) sind aus dem Stand der Technik bekannt. Hierzu gehören:

d<sup>1</sup>) Polyacrylat- und Polyacrylat-Copolymer-Harze, z. B. Polyacrylsäure- und Polyacrylsäure-Methacrylsäure-Harze, wie die bekannten und im Handel erhältlichen Produkte mit der Bezeichnung Carbopol (vgl. Fiedler, a.a.O., Bd. 1, S. 206 bis 207), insbesondere die Produkte Carbopol 934, 940 und 941, und Eudragit (Fiedler, a.a.O., Bd. 1, S. 372—373), insbesondere die Produkte Eudragit E, L, S, RL und RS und insbesondere die Produkte Eudragit E, L und S;

d<sup>2</sup>) Cellulosen und Cellulosederivate unter Einschluß von: Alkylcellulosen, wie Methyl-, Ethyl- und Propylcellulosen; Hydroxyalkylcellulosen, wie Hydroxypropylcellulosen und Hydroxypropylalkylcellulosen, z. B. Hydroxypropylmethylcellulosen; acylierte Cellulosen, wie Celluloseacetate, Celluloseacetophthalate, Celluloseacetosuccinate und Hydroxypropylmethylcellulosephthalate; und Salze davon, wie Natriumcarboxyme-



thylcellulosen. Beispiele für derartige Produkte, die erfindungsgemäß geeignet sind, sind bekannt und im Handel erhältlich, z. B. unter den Bezeichnungen Klucel und Methocel (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 1, S. 521 und Bd. 2, S. 601), insbesondere die Produkte Klucel LF, MF, GF und HF sowie Methocel K 100, K 15M, K 100M, E 5M, E 15, E 15M und E 100M.

d<sup>3</sup>) Polyvinylpyrrolidone, einschließlich beispielsweise Poly-N-vinylpyrrolidone und Vinylpyrrolidon-Copolymere, wie Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere. Beispiele für derartige Verbindungen, die erfindungsgemäß geeignet sind, sind bekannt und im Handel erhältlich, z. B. unter der Bezeichnung Kollidon (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 1, S. 526 und 527), insbesondere die Produkte Kollidon 30 und 90.

d<sup>4</sup>) Polyvinylharze, beispielsweise unter Einschuß von Polyvinylacetaten und Polyvinylalkoholen, sowie andere polymere Materialien unter Einschuß von Tragacanthgummi, Gummi arabicum, Alginate, z. B. Alginsäure und Salze davon, z. B. Natriumalginat.

d<sup>5</sup>) Siliciumdioxid, unter Einschuß von hydrophilen Siliciumoxidprodukten, wie alkylierte (z. B. methylierte) Kieselgele, insbesondere kolloidale Siliciumdioxidprodukte, wie sie bekannt und im Handel erhältlich sind, z. B. Aerosil (vergl. Handbook of Pharmaceutical Excipients, veröffentlicht durch Pharmaceutical Society of Great Britain, S. 253 bis 256) insbesondere die Produkte Aerosil 130, 200, 300, 380, O, OX 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84 und das methylierte Aerosil R 972.

Wenn eine Komponente (d) vorhanden ist, liegt sie vorzugsweise in einer Menge von etwa 0,5 bis 50%, insbesondere von etwa 1 bis 20% und ganz besonders von etwa 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a) + (b) + (c) + (d) vor.

Wenn die Komponente (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Komponente (c<sup>6</sup>) einen festen polymeren Träger gemäß der vorstehenden Definition (vi) enthält, handelt es sich hierbei vorzugsweise um einen in Wasser unlöslichen oder in Wasser im wesentlichen unlöslichen polymeren Träger.

Als Komponenten (c<sup>6</sup>) besonders bevorzugt sind Polyvinylpyrrolidone (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 748 bis 750), darunter insbesondere vernetzte Polyvinylpyrrolidone. Beispiele für derartige Materialien, die erfindungsgemäß geeignet sind, sind bekannt und im Handel erhältlich, beispielsweise unter der Bezeichnung Kollidon (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 1, S. 527), Kollisept (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 719 bis 720), Povidone und Crospovidone (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 751).

Besonders geeignete Komponenten (c<sup>6</sup>) sind Polyvinylpyrrolidone mit einem Molekulargewicht von mindestens etwa 10 000 und ganz besonders von mindestens etwa 20 000 oder etwa 25 000, also beispielsweise Produkte mit einem Molekulargewicht von etwa 40 000 oder mehr.

Vernetzte Polyvinylpyrrolidone sind von besonderem Interesse. Beispiele für spezielle Produkte, die erfindungsgemäß als Komponente (c<sup>6</sup>) geeignet sind, sind Plasdone XL, Plasdone XL 10 und Cropovidone.

Wenn die Zusammensetzungen der Erfindung eine Komponente (c<sup>6</sup>) enthalten, enthalten sie vorzugsweise auch (d) eine in Wasser quellbare oder in Wasser lösliche Komponente, z. B. Cellulose oder Cellulosederivate gemäß der vorstehenden Definition (d<sup>2</sup>).

Weitere Beispiele für derartige Materialien von besonderem Interesse für die Zusammensetzungen der Erfindung mit einem Gehalt an der Komponente (c<sup>6</sup>) sind bekannte und im Handel erhältliche Produkte, z. B. unter der Bezeichnung Avicel (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 1, S. 160 bis 161), Elcema (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 1, S. 326) und Pharmacoat (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 707), z. B. die Produkte Avicel PH 101 und PH 102, Elcema und Pharmacoat 603.

Im Fall von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit einem Gehalt an der Komponente (c<sup>6</sup>) liegt die Komponente (a) in der Komponente (b) in fester Lösung unter Einschuß einer festen, miszellaren Lösung vor, d. h. vollständig oder im wesentlichen vollständig in molekularer oder miszellarer Dispersion. (In der Praxis weisen die Komponenten (b) häufig zumindest eine gewisse Fluidität, z. B. bei Umgebungstemperatur oder leicht erhöhten Temperaturen, auf und sind daher strenggenommen nicht "fest". Der Ausdruck "feste Lösung", wie er in der vorliegenden Beschreibung und den Ansprüchen verwendet wird, ist demgemäß zu interpretieren, z. B. unter Einschuß von viskosen oder stark viskosen Systemen.) Die feste Lösung mit einem Gehalt an (a) und (b) wird in geeigneter Weise dispergiert, beispielsweise in Teilchenform, z. B. in Form von feinen Teilchen innerhalb der gesamten Komponente (c<sup>6</sup>). Die Komponenten (c<sup>6</sup>) dienen somit im allgemeinen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als dem Zerfall zugängliche Matrix für [(a) + (b)]. Die Komponente (d) dient üblicherweise als Mittel, das den Zerfall unterstützt, z. B. beim Kontakt mit dem Inhalt des Magen-Darm-Trakts.

Zusammensetzungen der Erfindung mit einem Gehalt an einer Komponente (c<sup>6</sup>) enthalten ferner geeigneterweise als Komponente (e) ein Bindemittel und/oder Gleitmittel. Materialien, die sich zur Verwendung als Bindemittel/Gleitmittel eignen, sind insbesondere Fettsäuren und Alkylsulfonatsalze, wie Metallsalze, z. B. solche mit 10 oder mehr Kohlenstoffatomen im Fettsäure-Alkyl-Rest, wie C<sub>10</sub>-22-Fettsäure- und C<sub>10</sub>-22-Alkylsulfonat-alkalimetall- oder -erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Calcium- oder Magnesiumsalze. Beispiele für derartige Materialien, die sich zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung eignen, sind Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 584).

Wenn die Zusammensetzungen der Erfindung eine Komponente (c<sup>6</sup>) enthalten, liegen die Komponenten (a) und (b) in geeigneter Weise in einem Verhältnis von etwa 1 : 2 bis 20, vorzugsweise von etwa 1 : 2,5 bis 10 und insbesondere von 1 : 3 bis 8 vor, [(a) : (b)].

Die Komponenten (c<sup>6</sup>) sind geeigneterweise in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Menge von mindestens 10%, vorzugsweise mindestens 15% und insbesondere mindestens 20%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Geeignete Komponenten (c<sup>6</sup>) sind in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Menge von 10 bis 60%, vorzugsweise von 15 bis 50 Gew.-%, z. B. von etwa 20 bis 40 Gew.-%, wie etwa 25, 30 oder 35 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Wenn eine Komponente (d) vorhanden ist, liegen die Komponenten (d) und (c<sup>6</sup>) geeigneterweise in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 4, vorzugsweise von etwa 1 : 1 bis 3 und insbesondere von etwa 1 : 1,5 bis 2,5, z. B. etwa 1 : 2 oder etwa 1 : 2,5 Gewichtsteile vor, [(d) : (c<sup>6</sup>)].

Ist eine Komponente (e) vorhanden, so liegen die Komponenten (e) und (c<sup>6</sup>) geeigneterweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 5 bis 25, vorzugsweise von etwa 1 : 5 bis 20 und insbesondere von 1 : 7 bis 15 Gewichtsteile vor, [(e) : (c<sup>6</sup>)].

Enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sämtliche drei Komponenten (c<sup>6</sup>), (d) und (e), so sind diese geeigneterweise zusammen in einer Menge von etwa 25 bis 75%, vorzugsweise etwa 30 bis 65% und insbesondere 40 bis 65%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung vorhanden. Das Verhältnis der Komponenten [(a) + (b)] : [(c) + (d) + (e)] liegt geeigneterweise in der Größenordnung von 1 : 0,25 bis 7,5 und vorzugsweise von 1 : 0,5 bis 5 und insbesondere von 1 : 0,5 bis 2, z. B. etwa 1 : 0,8, 1 : 1,2 oder 1 : 1,3 Gewichtsteile.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (c<sup>6</sup>) können in beliebiger geeigneter Dosisform, z. B. für die orale, parenterale oder topische Anwendung, bereitgestellt werden. Geeigneterweise werden derartige erfindungsgemäße Zusammensetzungen in Einheitsdosisform bereitgestellt, entweder für die orale oder für eine anderweitige Verabreichung.

Die Menge der in derartigen Einheitsdosisformen vorhandenen Komponenten (a) schwankt natürlich beispielsweise je nach dem Zustand des zu behandelnden Patienten, dem beabsichtigten Verabreichungsweg und der gewünschten Wirkung. Im allgemeinen liegt diese Menge geeigneterweise im Bereich von etwa 2 bis etwa 200 mg der Komponente (a), z. B. Ciclosporin, pro Einheitsdosis.

Zu geeigneten Dosierungsformen für die orale Verabreichung gehören Granulate und dergl. Bevorzugt sind jedoch feste Einheitsdosisformen, z. B. tablettierte oder verkapselte Formen. Derartige orale Einheitsdosisformen enthalten geeigneterweise etwa 5 bis etwa 200 mg, vorzugsweise 10 oder 20 bis etwa 100 mg, z. B. 15, 20, 25, 50, 75 oder 100 mg, der Komponente (a), z. B. Ciclosporin, pro Einheitsdosis.

Wenn die Komponente (c) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Komponente (c<sup>7</sup>) ein Organosiliciumoxid-Polymer oder Paraffinum per- oder subliquidum gemäß der vorstehenden Definition (vi) enthält, ist die Komponente (c<sup>7</sup>) vorzugsweise bei Temperaturen bis zu 150°C, vorzugsweise bei 100°C und insbesondere bis zu 50°C leicht fließfähig. Geeignete Komponenten (c<sup>7</sup>) besitzen eine maximale Viskosität von 15 000 mPa · s und vorzugsweise von 1000 mPa · s bei den angegebenen Temperaturen.

Zur Verwendung als Komponente (c<sup>7</sup>) geeignete Paraffinkohlenwasserstoffe sind flüssige und halbfeste Paraffine und Gemische davon, z. B. Paraffinum subliquidum und Paraffinum perliquidum (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 690 bis 691). Um eine leichte Formulierung zu gewährleisten, besteht die Komponente (c<sup>7</sup>) geeigneterweise ganz oder im wesentlichen aus fluiden oder halbfesten Paraffinen, d. h. Paraffinum perliquidum oder Paraffinum subliquidum oder Gemischen davon. Ist es jedoch erwünscht, Zusammensetzungen mit einer beispielsweise langsameren Wirkstofffreisetzung herzustellen, so kann dies erreicht werden, indem man zusätzlich ein festes Paraffin, d. h. Paraffinum durum, zusetzt.

Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nur flüssige oder halbfeste Paraffine als Komponente (c<sup>7</sup>) enthalten, liegen diese vorzugsweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,5 bis 1,0 [flüssig : halbfest] vor. In diesem Fall sind die Komponenten (a) und (c<sup>7</sup>) geeigneterweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 6 bis 200, vorzugsweise von etwa 1 : 6 bis 100 und insbesondere von 1 : 6 bis 20, z. B. 1 : 8 Gewichtsteile, vorhanden, [(a) : (c<sup>7</sup>)].

Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zusätzlich ein festes Paraffin als Komponente (c<sup>7</sup>) enthalten, beträgt das Verhältnis von flüssigen/halbfesten Paraffinkomponenten : festen Paraffinkomponenten geeigneterweise etwa 1 : 0,06 bis 0,1 Gewichtsteile. In diesem Fall liegen die Komponenten (a) und (c<sup>7</sup>) geeigneterweise in einem Verhältnis von 1 : 6 bis 200, vorzugsweise von 1 : 6 bis 100 und insbesondere von 1 : 8 bis 20, z. B. etwa 1 : 10 Gewichtsteile, vor, [(a) : (c<sup>7</sup>)].

Zu den Organosiliciumoxid-Polymeren, die als Komponente (c<sup>7</sup>) geeignet sind, gehören insbesondere fluide, d. h. flüssige und halbfeste, Polymermaterialien mit Struktureinheiten der Formel  $(-R)_2Si-O$ , worin jeder der Reste R einen einwertigen organischen Rest, wie C<sub>1-4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, oder Phenyl bedeutet. Besonders bevorzugt sind Organosiloxanpolymere mit einer Viskosität von etwa 0,65 bis 10<sup>5</sup> cP und insbesondere von 10 oder 50 bis 500 oder 1000 cP.

Um eine leichte Formulierung zu ermöglichen, enthält die Komponente (c<sup>7</sup>) geeigneterweise flüssige Organosiloxan-Polymere, z. B. Polymethylsiloxan-Polymere, wie beliebige der verschiedenen bekannten Siliconöle, wie Siliconöl 550, DC 200, SF-1066 und SF-1091 (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 826). Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nur flüssige Organosiloxan-Polymere enthalten, liegen die Komponenten (a) und (c<sup>7</sup>) geeigneterweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 6 bis 200, vorzugsweise von 1 : 6 bis 100 und insbesondere von 1 : 6 bis 20, z. B. von etwa 1 : 8 Gewichtsteile vor, [(a) : (c<sup>7</sup>)].

Zusammensetzungen, bei denen beispielsweise eine langsamere Wirkstofffreisetzung gegeben ist, können unter Verwendung von halbfesten Organosiloxan-Polymeren, z. B. von beliebigen der verschiedenen bekannten Siliconpasten, wie Siliconpaste A (vergl. Fiedler, a.a.O., Bd. 2, S. 826), als Komponente (c<sup>7</sup>) oder durch Zugabe dieser Bestandteile, z. B. zu anderen Organosiliciumoxid-Polymeren gemäß den vorstehenden Ausführungen, erhalten werden. Im letztgenannten Fall liegt das Verhältnis von flüssigen : halbfesten Organosiloxan-Polymeren in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung geeigneterweise in der Größenordnung von etwa 1 : 0,5 bis 1. In diesem Fall liegt das Verhältnis der Komponenten (a) : (c<sup>7</sup>) geeigneterweise in der Größenordnung von etwa 1 : 6 bis 100 und vorzugsweise von 1 : 6 bis 20 Gewichtsteile [(a) : (c<sup>7</sup>)].

Es ist darauf hinzuweisen, daß Gemische der Komponenten (c<sup>7</sup>) gemäß der gegebenen Definition ebenfalls in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eingesetzt werden können.

Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine Komponente (c<sup>7</sup>) enthalten, liegen die Komponenten (a) und (b) geeigneterweise in einem Verhältnis von etwa 1 : 6 bis 20 und vorzugsweise von etwa 1 : 6 bis 10 und insbesondere von etwa 1 : 6,0 bis 6,5, z. B. etwa 1 : 6,25 Gewichtsteile vor, [(a) : (b)].

Im Fall der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (c') liegt die Komponente (a) in der Komponente (b) vollständig oder im wesentlichen vollständig in molekularer oder miszellarer Dispersion vor, z. B. in Form einer festen Lösung oder einer festen miszellaren Lösung (wobei der Ausdruck "feste Lösung" im breiten Sinn wie bei den Zusammensetzungen mit einer Komponente (c') verwendet wird). Die feste Lösung mit einem Gehalt an (a) und (b) wird geeigneterweise in Form von Teilchen, z. B. von feinen Teilchen, mit der Komponente (c'), z. B. in der gesamten Komponente (c'), dispergiert.

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (c') können in beliebiger geeigneter Dosierungsform, z. B. für die orale, parenterale oder topische Anwendung, beispielsweise für die dermale oder ophthalmische Anwendung, z. B. zur Anwendung auf die Oberfläche des Auges, z. B. zur Behandlung von Autoimmuniständen des Auges, wie vorstehend dargelegt, oder für intraläsionale Injektionen, z. B. zur Behandlung von Psoriasis, bereitgestellt werden. Geeigneterweise werden sie in Einheitsdosisformen entweder für die orale Verabreichung oder für andere Verabreichungswege bereitgestellt.

Die Menge der in derartigen Einheitsdosisformen vorhandenen Komponente (a) hängt selbstverständlich beispielsweise vom zu behandelnden Zustand, dem beabsichtigten Verabreichungsweg und der gewünschten Wirkung ab. Im allgemeinen liegen diese Mengen geeigneterweise im Bereich von etwa 2 bis etwa 200 mg der Komponenten (a), z. B. Ciclosporin, pro Einheitsdosis.

Zu den geeigneten Dosierungsformen für die orale Verabreichung gehören Flüssigkeiten, Granulate und dergl. Bevorzugt sind jedoch feste Einheitsdosisformen, z. B. tablettierte oder verkapselte Formen, insbesondere in Form von Hart- oder Weichgelatine kapseln. Derartige orale Einheitsdosierungsformen enthalten geeigneterweise etwa 5 bis etwa 200 mg, vorzugsweise etwa 10 oder 20 bis etwa 100 mg, z. B. 15, 20, 25, 50, 75 oder 100 mg, der Komponente (a), z. B. Ciclosporin, pro Einheitsdosis.

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (c') haben ferner den Vorteil, daß sie als Basis für Zusammensetzungen mit modifizierten Freisetzungseigenschaften verwendet werden können, beispielsweise zur verzögerten Freisetzung der Komponente (a) oder zur Freisetzung der Komponente (a) über verlängerte Zeiträume hinweg, z. B. im Anschluß an eine orale Verabreichung. Derartige Zusammensetzungen können auf die vorstehend beschriebene Weise erhalten werden, indem man feste oder halb feste Komponenten (c') in geeigneten Mengen einverleibt. Eine andere Möglichkeit zur Herstellung dieser Zusammensetzungen besteht darin, als zusätzliche Komponente (d) eine Komponente einzuverleiben, die dazu in der Lage ist, die Freisetzungseigenschaften der Zusammensetzungen in bezug auf die Komponente (a) zu modifizieren. Zu derartigen Komponenten (d) gehören beispielsweise polymere Vehikel, insbesondere Verdickungsmittel, z. B. polymere oder kolloidale Verdickungsmittel, sowie Mittel, die in Wasser quellbar sind, z. B. in Wasser quellbare Polymere oder Kolloide, z. B. die vorstehend unter (d<sup>1</sup>) bis (d<sup>5</sup>) definierten Materialien.

Ist eine Komponente (d) vorhanden, so liegt sie geeigneterweise in einer Menge von etwa 0,5 bis 30%, vorzugsweise von 1 bis 20% und insbesondere von etwa 1 bis 10%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten (a) + (b) + (c') + (d) vor.

Die Komponenten (d<sup>5</sup>) sind besonders angezeigt zur Verwendung in erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem Gehalt an einem Organosiliciumoxid-Polymeren als Komponente (c').

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (c') oder (c') sind vorzugsweise nicht-wäßrig oder im wesentlichen nicht-wäßrig beschaffen, d. h. es gelten die vorstehenden Ausführungen in bezug auf die Zusammensetzungen mit einem Gehalt an anderen Komponenten (c).

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können unabhängig von der gewählten Komponente (c) (beispielsweise unabhängig davon, ob die Komponente (c) ein der Komponenten (c') bis (c') gemäß den vorstehenden Ausführungen oder ein beliebiges Gemisch davon enthält) beliebige zusätzliche Additive enthalten, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind und herkömmlicherweise verwendet werden, z. B. Antioxidantien (z. B. Ascorbyl-palmitat, Tocopherole, Butylhydroxyanisol (BHA) oder Butylhydroxytoluol (BHT)), Aromastoffe und dergl.

Insbesondere enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeigneterweise auch einen oder mehrere Stabilisatoren oder Puffersubstanzen, insbesondere um die Hydrolyse der Komponente (b) oder einen Abbau der Komponente (a) während der Verarbeitung oder bei der Lagerung zu verhindern. Zu derartigen Stabilisatoren können saure Stabilisatoren gehören, wie Citronensäure, Essigsäure, Weinsäure oder Fumarsäure, sowie basische Stabilisatoren, wie Kaliumhydrogenphosphat, Glycin, Lysin, Arginin oder Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan.

Geeignete Stabilisatoren oder Puffermittel werden zweckmäßigerweise in einer Menge zugesetzt, die ausreicht, einen pH-Wert im Bereich von etwa 3—8, vorzugsweise von etwa 5—7, z. B. zwischen 6 und 7, zu erreichen oder aufrecht zu erhalten. Derartige Stabilisatoren liegen im allgemeinen in einer Menge bis zu 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vor oder bis zu 10 Gew.-%, beispielsweise bei Verwendung von Citronensäure oder Essigsäure. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, insbesondere Zusammensetzungen, bei denen die Komponente (a) Ciclosporin ist, mit einem pH-Wert innerhalb der vorstehend angegebenen Bereiche werden bevorzugt.

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten geeigneterweise auch ein Polyoxyalkylen-freies Tensid, z. B. Dioctylsuccinat, Dioctylsulfosuccinat, Di-[2-ethylhexyl]-succinat, Natriumlaurylsulfat oder Phospholipide, wie Lecithine. Liegt ein Tensid gemäß den vorstehenden Ausführungen vor, ist dieses geeigneterweise in einer Menge von 50, vorzugsweise von 5—50, z. B. von 10—25%, bezogen auf das Gewicht der Komponente (b) vorhanden.

Im Fall von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (a) in fester Lösung in der Komponente (b), z. B. wenn es sich bei der Komponente (c) um eine Komponente (c') oder (c') gemäß den vorstehenden Ausführungen handelt, können beliebige der vorerwähnten Stabilisatoren, Puffer und/oder Tenside geeigneterweise der festen Lösungsphase einverleibt werden. Derartige Materialien können

auch der Komponente (c) und dergl. einverleibt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind wiederum unabhängig von der gewählten Komponente (c) frei oder im wesentlichen frei von Ethanol und enthalten beispielsweise weniger als 5,0%, vorzugsweise weniger als 2,5%, z. B. 0—1,0% Ethanol, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

5 Zusätzlich zu den vorstehenden Ausführungen wird erfindungsgemäß auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß der vorstehenden Definition bereitgestellt, wobei das Verfahren das innige Vermischen oder Compoundieren der Komponenten (a), (b) und (c) gemäß der vorstehenden Definition ggf. zusammen mit einer Komponente (d) und/oder anderen Komponenten, z. B. Stabilisatoren, Puffern und Tensiden gemäß den vorstehenden Ausführungen, umfaßt, wobei ggf. die erhaltene Zusammensetzung in Einheitsdosisform, z. B. in eine Einheitsdosisform für die orale Verabreichung, z. B. durch Tablettieren, Einfüllen in Gelatine kapseln oder andere geeignete Maßnahmen, gebracht wird.

Handelt es sich bei der Komponente (c) um ein Lösungsmittel für die Komponenten (a) und (b) oder enthält sie eine Komponente (c<sup>1</sup>), (c<sup>2</sup>), (c<sup>3</sup>), (c<sup>4</sup>) oder (c<sup>5</sup>) gemäß der vorstehenden Definition, so werden die Komponenten (a), (b) und (c) geeigneterweise im vorstehenden Verfahren zusammengebracht, indem man die Komponenten (a) 15 und (b) zusammen in der Komponente (c) löst, z. B. unter Erwärmen auf Temperaturen bis zu 50 oder 150°C, vorzugsweise nicht über 70 oder 75°C. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch kann sodann weiter mit den Komponenten (d) und dergl. compoundiert werden, indem man ein inniges Gemisch gemäß bekannten Techniken herstellt. Das Einfüllen, beispielsweise in Hart- oder Weichgelatine kapseln, wird in geeigneter Weise bei erhöhten Temperaturen durchgeführt, z. B. bei Temperaturen bis zu 50°C, um eine Fluidität der Zusammensetzung, z. B. in der Wärme zu erreichen.

20 Im Fall von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (a) in fester Lösung in der Komponente (b), z. B. im Fall von Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Komponente (c<sup>6</sup>) oder (c<sup>7</sup>) gemäß den vorstehenden Definitionen, umfaßt dieses Verfahren geeigneterweise zunächst die Herstellung einer festen Lösung von (a) in (b), gefolgt von einem innigen Vermischen oder Compoundieren der erhaltenen festen Lösung mit den restlichen Komponenten (c) und ggf. (d) und dergl. Feste Lösungen mit einem 25 Gehalt an den Komponenten (a) in (b) lassen sich nach bekannten Techniken herstellen, beispielsweise durch Erstarren einer Schmelze mit einem Gehalt an (a) in Lösung in (b) oder durch Entfernen des Lösungsmittels aus einer Lösung der Komponenten (a) und (b). Für die Zwecke der Erfindung wird die letztgenannte Alternative im allgemeinen bevorzugt.

30 Beispiele für geeignete Lösungsmittel für die Komponenten (a) und (b) sind niedere Alkanole, z. B. Ethanol. Stabilisatoren, Puffer und/oder Tenside können in der Lösungsstufe geeigneterweise zugesetzt werden.

Die auf diese Weise erhaltene feste Lösung wird sodann geeigneterweise mit der Komponente (c) und ggf. mit den Komponenten (d) und (e) und dergl. compoundiert, z. B. in Form von feinen Teilchen, beispielsweise durch Verteilung in der Komponente (c).

35 Obgleich Ethanol zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden kann, wie es beispielsweise bei der Herstellung der festen Lösungen vorstehend ausgeführt ist, wird dieses Ethanol vor der Fertigstellung der endgültigen Dosierungsform entfernt, beispielsweise durch Verdampfen, wodurch man ein ethanolfreies oder im wesentlichen ethanolfreies Produkt erhält, wie vorstehend dargelegt.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

40 Bei dem in den Beispielen verwendeten Produkt Saccharosemonolaurat L-1969 handelt es sich um das Handelsprodukt der Fa. Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokyo 104, Japan: HLB-Wert = mindestens 12,3; Reinheit des Lauryl esterrestes = mindestens 95%; F. ca. 35°C; Zersetzung bei etwa 235°C; Oberflächenspannung in 0,1 Gew.-%; wäßriger Lösung = 72,0 dyn/cm bei 25°C.

Bestandteile	Relativer Anteil (mg)	
1. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	5
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) 1,2-Propylenglykol	100,0	
gesamt	462,5	
2. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	10
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) Glycerin	100,0	
gesamt	462,5	
3. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	15
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) PEG 200	100,0	
gesamt	462,5	
4. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	20
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) PEG 400	100,0	
gesamt	462,5	
5. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	25
b) Saccharosemonolaurat L-1695	350,0	
c) 1,2-Propylenglykol	100,0	
d) Eudragit E	50,0	
gesamt	550,0	
6. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	30
b) Saccharosemonolaurat L-1695	350,0	
c) 1,2-Propylenglykol	100,0	
d) Methocel K100	110,0	
gesamt	610,0	
7. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	35
b) Saccharosemonolaurat L-1695	350,0	
c) 1,2-Propylenglykol	100,0	
d) Aerosil 200	15,0	
gesamt	515,0	
8. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	40
b) Saccharosemonolaurat L-1695	350,0	
c) PEG 400	200,0	
d) Eudragit L	2,5	
gesamt	602,5	
9. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	45
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) Gelucir, z. B. Gelucir 42/12, 44/14 oder 35/10	100,0	
gesamt	462,5	
10. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	50
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) Gelucir	100,0	
d) Klucel LF	50,0	
gesamt	512,5	55

Die Zusammensetzung von Beispiel 1 wird hergestellt, indem man die Komponenten (a) und (b) unter Rühren und Erwärmen in einem Ölbad auf 100°C in der Komponente (c) löst. Die Zusammensetzungen der Beispiele 2—10 werden auf analoge Weise hergestellt. Im Fall der Beispiele 5 und 8 wird die Komponente (d) im ursprünglich erhaltenen Gemisch der Komponenten (a) bis (c) gelöst. Im Fall der Beispiele 6, 7 und 10 wird die Komponente (d) in (a) bis (c) suspendiert. 60

Die erhaltenen Zusammensetzungen werden unter Erwärmen in Hartgelatine kapseln der Größe 1 (Beispiele 1—4 und 9) oder der Größe 0 (Beispiele 5—7 und 10) gefüllt. Man erhält verkapselte Endprodukte, wobei die Kapseln jeweils 50 mg Cyclosporin (z. B. Ciclosporin) enthalten und für die Verabreichung zur Verhinderung von Transplantat-Abstoßungen oder bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen geeignet sind, wobei beispielsweise eine Verabreichung von 1 bis 5 Kapseln täglich erfolgt. 65

## Beispiele 11–13

Bestandteile	Relativer Anteil (mg)
5 11. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	100,0
b) Saccharosemonolaurat L-1695	300,0
c) Plasdone L	350,0
d) Avicel PH 102	150,0
10 e) Natriumlaurylsulfat	25,0
gesamt	925,0
12. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0
b <sup>1</sup> ) Saccharosemonolaurat L-1695	350,0
15 b <sup>2</sup> ) Saccharosemonostearat	50,0
c) Crospovidon	250,0
c) Elcema	150,0
e) Magnesiumstearat	30,0
gesamt	980,0
20 13. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0
b) Saccharosemonolaurat L-1695	160,0
c) Plasdone XL 10	200,0
d <sup>1</sup> ) Pharmacoate 603	25,0
d <sup>2</sup> ) Avicel PH 101	75,0
25 e) Magnesiumstearat	20,0
gesamt	605,0

Die vorstehenden Zusammensetzungen 11–13 enthalten jeweils zusätzlich 25 mg (f) Weinsäure und/oder 50 mg (g) Dioctylsuccinat und vorzugsweise beide Bestandteile, wobei sich ein Endgewicht von 1000 mg für die Zusammensetzung 11, von 1055 mg für die Zusammensetzung 12 und von 680 mg für die Zusammensetzung 13 ergibt.

Die Zusammensetzungen 11–13 werden auf folgende Weise hergestellt: Die Komponenten (a) und (b) werden in absolutem Ethanol gelöst und das Ethanol wird bei 50°C unter vermindertem Druck gründlich abgedampft. Die Komponenten (c) bis (e) werden gründlich vermischt (unter Zugabe von (f) und (g), sofern verwendet), wobei herkömmliche Mischtechniken angewandt werden. Die feste Lösung mit einem Gehalt an [(a) + (b)] wird zu einem feinen Pulver vermahlen und gleichmäßig in [(c) bis (g)] eingemischt. Die erhaltene gleichmäßige Masse wird zu Tabletten verpreßt, die jeweils 100, 50 oder 25 mg (a) enthalten und sich zur Verabreichung zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen oder bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eignen, wobei beispielsweise 1–5 Tabletten täglich verabreicht werden.

## Beispiele 14 und 15

Bestandteile	Relativer Anteil (mg)
45 14. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5
c) Paraffinum perliquidum	397,5
50 gesamt	760,0
15. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5
c) Siliconöl DC 200	397,5
55 gesamt	760,0

Die Komponenten (a) und (b) werden in absolutem Ethanol gelöst und das Ethanol wird sodann unter vermindertem Druck bei 50°C gründlich abgedampft. Die erhaltene feste Lösung wird zu einem feinen Pulver zermahlen und gleichmäßig in der Komponente (c) suspendiert. Die erhaltene flüssige Suspension wird in Hartgelatine kapseln der Größe 0 gefüllt. Man erhält ein verkapseltes Endprodukt, wobei jede Kapsel 50 mg Cyclosporin (z. B. Ciclosporin) enthält und sich zur Verabreichung zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen oder bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eignet, wobei beispielsweise 1–5 Kapseln täglich verabreicht werden.



Bestandteile	Relativer Anteil (mg)	
16. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	5
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) Paraffinum subliquidum	372,5	
d) Paraffinum durum	25,0	
gesamt	760,0	10
17. a) Cyclosporin (z. B. Ciclosporin)	50,0	
b) Saccharosemonolaurat L-1695	312,5	
c) Paraffinum perliquidum	397,5	
d) Aerosil	10,0	
gesamt	770,0	15

Die Zusammensetzungen 16 und 17 werden in analoger Weise wie die vorstehenden Zusammensetzungen 14 und 15 hergestellt. Im Fall der Zusammensetzung 16 werden (c) und (d) zuerst durch Schmelzen und inniges Verrühren vereinigt. Die feste Lösung mit einem Gehalt an [(a) + (b)] wird sodann in [(c) + (d)] suspendiert. Im Fall der Zusammensetzungen 17 wird (d) zusammen mit [(a) + (b)] in (c) suspendiert. 20

Gleichwertige Zusammensetzungen wie die der Beispiele 1 – 17 lassen sich herstellen, indem man anstelle von Ciclosporin als Komponente (a) beliebige andere Cyclosporine, z. B. [Nva]<sup>2</sup>-Ciclosporin, verwendet, oder indem man beliebige andere Fettsäuresaccharidmonoester, wie sie vorstehend aufgeführt worden sind, beispielsweise Raffinosemonolaurat, anstelle von Saccharosemonolaurat als Komponente (b) verwendet, wobei in den jeweiligen Fällen gleiche oder äquivalente Mengen oder relative Mengenverhältnisse angewendet werden. 25

Nachstehend wird die Brauchbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen durch Tierversuche oder klinische Untersuchungen erläutert, die beispielsweise auf folgende Weise durchgeführt werden.

Untersuchung der Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beim Hund 30

#### (a) Testzusammensetzungen

Zusammensetzung I wie in Beispiel 1.

Zusammensetzung II wie in Beispiel 14. 35

#### (b) Testverfahren

Gruppen von 8 Beagle-Hunden (männlich, etwa 11 – 13 kg) werden verwendet. Die Tiere erhalten 18 Stunden vor der Verabreichung der Testzusammensetzung kein Futter, haben jedoch bis zur Verabreichung freien Zugang zu Wasser. Die Testzusammensetzungen werden durch eine Sonde bei anschließender Verabreichung von 20 ml 0,9 NaCl-Lösung verabfolgt. 3 Stunden nach der Verabreichung der Testzusammensetzung haben die Tiere freien Zugang zu Futter und Wasser. 40

Blutproben von 2 ml (bzw. 5 ml für den Leerwert) werden aus der Vena saphena entnommen und in 5-ml-Kunststoffröhrchen mit einem Gehalt an EDTA zum Zeitpunkt – 15 min (Leerwert), 30 min und 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach der Verabreichung gesammelt. Die Blutproben werden vor der Bestimmung bei – 18°C gelagert. Die Blutproben werden durch RIA analysiert. Die Flächen unter den Kurven, bei denen die Blutarzneistoffkonzentration gegen die Zeit aufgetragen ist, werden gemäß der Trapezoidalregel berechnet. Die Varianzanalyse wird in bezug auf AUC (Fläche unter der Kurve), C<sub>max</sub> (maximale Konzentration) und T<sub>max</sub> (maximale Zeit) durchgeführt. 50

#### (c) Ergebnisse

Die berechneten durchschnittlichen AUC-Werte (in ng · h/ml<sup>-1</sup>) und C<sub>max</sub>-Werte (in ng/ml<sup>-1</sup>) von typischen Versuchsansätzen sind in nachstehender Tabelle zusammen mit der berechneten Variation (CV) in bezug auf die Reaktion zwischen Testtieren, die die gleiche Zusammensetzung erhalten, angegeben. 55

Zusammensetzung	AUC(0–24 h)	CV(%)	C <sub>max</sub>	CV(%)
I	3058	19,9	583	30,9
II	2894	14,91	544	19,7

Aus der vorstehenden Tabelle ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine hohe Bioverfügbarkeit (AUC und C<sub>max</sub>) zusammen mit einer relativ geringen Schwankung der Reaktion sowohl für AUC als auch für C<sub>max</sub> aufweisen. 65

Vergleichbare günstige Ergebnisse lassen sich bei Verwendung der übrigen Zusammensetzungen gemäß den

Beispielen 1 — 17 und insbesondere gemäß den Beispielen 1 — 10 erhalten.

### Klinische Untersuchungen

- Die vorteilhaften Eigenschaften der Zusammensetzungen der Erfindung bei oraler Verabreichung lassen sich auch in klinischen Untersuchungen, die auf folgende Weise durchgeführt werden, nachweisen.
- Bei den Versuchspersonen handelt es sich um erwachsene Freiwillige, beispielsweise um männliche Personen mit Hochschulbildung von 30 bis 55 Jahren. Die Versuchsgruppen umfassen geeigneterweise 12 Probanden.
- Folgende Erfassungs/Ausschließungs-Kriterien werden angewandt. Erfassung: normales Screening-ECG; normaler Blutdruck und normale Herzfrequenz; Körpergewicht = 50–95 kg.
- Ausschließung: klinisch signifikanter, interkurrenter medizinischer Zustand, der eine Störung der Resorption, der Verteilung, des Stoffwechsels, der Ausscheidung oder der Sicherheit des Arzneistoffs hervorrufen könnte; Symptome einer signifikanten klinischen Erkrankung im Zeitraum von 2 Wochen vor der Untersuchung; klinisch relevante abnormale Laborwerte oder Elektrokardiogramme; Notwendigkeit für eine gleichzeitige Medikation während der gesamten Versuchsdauer; Verabreichung von irgendwelchen Arzneistoffen, die eine gut definierte potentielle Toxizität gegenüber einem wichtigen Organsystem aufweisen, innerhalb der vorhergehenden 3 Monate; Verabreichung von irgendwelchen Untersuchungsarzneistoffen innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Untersuchung; Krankengeschichte mit Arzneistoff- oder Alkoholmißbrauch; Verlust von 500 ml oder mehr Blut innerhalb der vergangenen 3 Monate; ungünstige Arzneistoffreaktionen oder Überempfindlichkeit; allergische Krankengeschichte mit Notwendigkeit einer Arzneistofftherapie; Hepatitis B/HIV-positiv.
- Eine vollständige physikalische Untersuchung und ein ECG werden vor und nach der Erprobung vorgenommen. Die folgenden Parameter werden jeweils 1 Monat vor und nach der Untersuchung bewertet:
- Blut: Anzahl der roten Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytensedimentation, Anzahl der weißen Blutkörperchen, Ausstrich, Anzahl der Thrombozyten und Glucose in nüchternem Zustand;
- Serum/Plasma: Gesamtprotein und Elektrophorese; Cholesterin, Triglyceride,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ , Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, gesamtes Bilirubin,  $\alpha$ -Amylase;
- Urin: pH-Wert, Mikroalbumin, Glucose, Erythrozyten, Ketokörper, Sediment. Ferner wird die Creatinin-Clearance 1 Monat vor Versuchsbeginn bestimmt.
- Die Probanden erhalten jeweils Versuchszusammensetzungen in willkürlicher Abfolge. Die Zusammensetzungen werden auf einmal in einer Gesamtdosis von 150 mg Cyclosporin, z. B. Ciclosporin, verabreicht, wobei mindestens 14 Tage zwischen den einzelnen Verabreichungen liegen.
- Die Verabreichung wird am Morgen nach einer Nüchternheitsperiode von 10 Stunden, während der nur die Wasseraufnahme erlaubt ist, durchgeführt. Nur koffeinfreie Getränke sind innerhalb einer Dauer von 24 Stunden nach der Verabreichung erlaubt. Die Probanden dürfen innerhalb von 12 Stunden nach der Verabreichung nicht rauchen. Die Probanden erhalten 4 Stunden nach der Verabreichung eine standardisierte Mittagsmahlzeit.
- Blutproben (2 ml) werden 1 Stunde vor der Verabreichung sowie nach der Verabreichung zu den Zeitpunkten 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 28 und 32 Stunden entnommen. Zur Bestimmung von Creatinin werden Blutproben von 2 ml unmittelbar vor der Verabreichung und 12, 24 und 48 Stunden nach der Verabreichung entnommen. Die Proben für die Cyclosporin-Bestimmung werden in 2 mit EDTA-beschichteten Polystyrolröhrchen (jeweils 1 ml) zu den jeweiligen Zeitpunkten gewonnen und nach mäßigem Bewegen bei  $-20^\circ\text{C}$  tiefgefroren. Cyclosporin wird im Gesamtblut durch RIA mit einem spezifischen und/oder nicht-spezifischen MAB-Test ermittelt, wobei die Nachweisgrenze in beiden Fällen etwa 10 ng/ml beträgt.
- Bei den gemäß der vorstehenden Verfahrensweise durchgeführten Untersuchungen werden beispielsweise bei einem Vergleich der Zusammensetzung von Beispiel 1 in Form einer Hartgelatine kapsel mit der derzeitigen Cyclosporin-Trinklösung (Cyclosporin = 50 mg, Labrafil = 150 mg, Ethanol = 50 mg), Maisöl = 213 mg, in Form von Weichgelatine kapseln mit einem Endgewicht von 463 mg/Dosis) als Standard wesentlich erhöhte Bioverfügbarkeits-Konzentrationen für die Zusammensetzung von Beispiel 1 im Vergleich mit dem Standard sowohl in bezug auf AUC-Werte (0–32 h) als auch auf  $C_{\text{max}}$ -Werte festgestellt. Ferner zeigt ein Vergleich der zeitlichen Veränderung der Cyclosporin-Konzentrationen im Vollblut (bestimmt durch spezifischen monoklonalen RIA) im Anschluß an eine einzelne Verabreichung der Testzusammensetzungen mit einer Cyclosporin-Dosis von 150 mg eine ausgeprägte Verringerung der Variabilität der Reaktion unter sämtlichen Probanden, die die Zusammensetzung von Beispiel 1 erhalten haben, im Vergleich zu sämtlichen Probanden, die die Standard-Zusammensetzung erhalten haben.
- Ähnliche oder gleichwertige Ergebnisse lassen sich im Anschluß an eine orale Verabreichung von anderen Zusammensetzungen der Erfindung, wie sie in den vorliegenden Beispielen beschrieben sind, erzielen.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend
  - a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
  - b) einen Fettsäuresaccharidmonoester und
  - c) ein Verdünnungsmittel oder Trägerstoff,
 wobei
  - i) es sich bei der Komponente (c) um ein Lösungsmittel für die beiden Komponenten (a) und (b) handelt, wobei die Komponenten (a) und (b) jeweils unabhängig voneinander eine Löslichkeit in der Komponente (c) von mindestens 10% bei Umgebungstemperatur besitzen; oder
  - ii) es sich bei der Komponente (c) um ein Lösungsmittel für die beiden Komponenten (a) und (b) handelt

- und die Komponenten (a) und (c) in der Zusammensetzung in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gew.-Teile[(a) : (c)] vorhanden sind; oder
- iii) es sich bei der Komponente (c) um ein Lösungsmittel für die beiden Komponenten (a) und (b) handelt und die Zusammensetzung in einer festen Einheitsdosisform, die sich für die orale Verabreichung eignet, formuliert ist; oder
- iv) die Komponente (c) ein Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von höchstens 7000 oder einer Viskosität bei 50°C von höchstens 15 000 mPa · s oder einen C<sub>3-5</sub>-Alkylenpolyolether oder -ester enthält; oder
- v) die Zusammensetzung nicht-wäßrig oder im wesentlichen nicht-wäßrig ist; oder
- vi) die Zusammensetzung (c) einen festen polymeren Träger, ein Organosiliciumoxid-Polymer oder Paraffinum per- oder subliquidum enthält und die Komponente (a) in der Zusammensetzung in fester Lösung (b) vorliegt.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend
- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
- b) einen Fettsäuresaccharidmonoester und
- c) ein Verdünnungsmittel, das aus folgender Gruppe ausgewählt ist:
- c<sup>1</sup>) Ethanol;
- c<sup>2</sup>) C<sub>2-4</sub>-Alkylenglykole;
- c<sup>3</sup>) C<sub>3-5</sub>-Alkylenpolyole;
- c<sup>4</sup>) Poly-(C<sub>2-4</sub>-alkylen)-glykole; und Gemische davon,
- wobei
- ii) die Komponenten (a) und (c) in der Zusammensetzung in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gewichtsteile[(a) : (c)] vorliegen; oder
- iii) die Zusammensetzung in einer festen Einheitsdosisform, die sich für die orale Verabreichung eignet, formuliert ist; oder
- iv) die Komponente (c) eine Komponente (c<sup>4</sup>) mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von höchstens 7000 oder einer Viskosität bei 50°C von höchstens 15 000 mPa · s enthält; oder
- v) diese Zusammensetzung nicht-wäßrig oder im wesentlichen nicht-wäßrig ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c) aus folgender Gruppe ausgewählt ist:
- c<sup>2</sup>) 1,2-Propylenglykol,
- c<sup>3</sup>) Glycerin und
- c<sup>4</sup>) Polyethylenglykole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von höchstens 7000 oder einer Viskosität bei 50°C von höchstens 15 000 mPa · s.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend
- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
- b) einen Fettsäuresaccharidmonoester und
- c<sup>2</sup>) 1,2-Propylenglykol
- wobei
- ii) die Komponenten (a) und (c<sup>2</sup>) in der Zusammensetzung in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gewichtsteile[(a) : (c<sup>2</sup>)] vorliegen; oder
- iii) die Zusammensetzung in fester Einheitsdosisform, die sich für die orale Verabreichung eignet, formuliert ist; oder
- v) die Zusammensetzung nicht-wäßrig oder im wesentlichen nicht-wäßrig ist.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend
- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
- b) einen Fettsäuresaccharidmonoester und
- c<sup>5</sup>) einen C<sub>3-5</sub>-Alkylenpolyolether oder -ester.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c<sup>5</sup>) ein Umesterungsprodukt eines natürlichen oder hydrierten pflanzlichen Öls und eines Polyethylenglykols enthält.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c<sup>5</sup>) ein Umesterungsprodukt eines natürlichen oder hydrierten pflanzlichen Öls und eines Polyethylenglykols mit einem Molekulargewicht von 500—4000 enthält.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c<sup>5</sup>) ein Umesterungsprodukt eines natürlichen oder hydrierten pflanzlichen Öls, eines Polyethylenglykols und von Glycerin enthält.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5—8, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a) und (c<sup>5</sup>) in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gewichtsteile vorliegen.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1—9, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a) und (c) oder im Fall von Anspruch 4 die Komponente (c<sup>2</sup>) oder im Fall der Ansprüche 5—9 die Komponente (c<sup>5</sup>) in einem Verhältnis von 1 : 1 bis 10 Gewichtsteile[(a) : (c)/(c<sup>2</sup>)/(c<sup>5</sup>)] vorliegen.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis 1 : 1,5 bis 2,5 Gewichtsteile beträgt.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1—11, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a) und (b) in einem Verhältnis von 1 : 3 bis 200 Gewichtsteile[(a) : (b)] vorliegen.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis 1 : 5 bis 20 Gewichtsteile beträgt.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis 1 : 6 bis 6,5 Gewichtsteile beträgt.

teile beträgt.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend

- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff in fester Lösung in,
- b) einem Fettsäuresaccharidmonoester und
- c<sup>6</sup>) einem festen polymeren Träger.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c<sup>6</sup>) Polyvinylpyrrolidon enthält.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a) und (b) in einem Verhältnis von 1 : 2 bis 20 Gewichtsteile [(a) : (b)] vorliegen.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis 1 : 3 bis 8 Gewichtsteile beträgt.

19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15—18, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c<sup>6</sup>) in einer Menge von mindestens 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt.

20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (c<sup>6</sup>) in einer Menge von 15 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt.

21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15—20, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich (d) eine in Wasser quellbare Komponente enthält.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (d) und (c<sup>6</sup>) in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 4 Gewichtsteile [(d) : (c<sup>6</sup>)] vorliegen.

23. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1—23, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Einheitsdosiform mit einem Gehalt an 2 bis 200 mg der Komponente (a) pro Einheitsdosierung vorliegt.

24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie etwa 10 oder 20 bis 100 mg Komponente (a) pro Einheitsdosierung enthält.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend

- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
- b) einen Fettsäuresaccharidmonoester und
- c<sup>2</sup>) 1,2-Propylenglykol,

wobei die Zusammensetzung in Einheitsdosiform vorliegt und etwa 20 bis etwa 100 mg Komponente (a) pro Einheitsdosierung enthält, die Komponenten (a) und (b) in der Zusammensetzung in einem Verhältnis von 1 : 3 bis 200 Gewichtsteile [(a) : (b)] vorliegen und die Komponenten (a) und (c) in der Zusammensetzung in einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 50 Gewichtsteile vorliegen.

26. Zusammensetzung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (a) und (b) in einem Verhältnis von 1 : 5 bis 10 Gewichtsteile vorliegen und die Komponenten (a) und (c) in einem Verhältnis von 1 : 1,5 bis 2,5 Gewichtsteile vorliegen.

27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1—26, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer oralen Dosierungsform eingekapselt in Weich- oder Hartgelatine vorliegt.

28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1—27, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Stabilisator oder ein Pufferungsmittel enthält.

29. Zusammensetzung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf einen pH-Wert von 3 bis 8 gepuffert ist.

30. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1—29, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Komponente (a) um Cyclosporin oder [Nva]<sup>2</sup>-Cyclosporin handelt.

31. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1—30, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (b) einen wasserlöslichen Fettsäuresaccharidmonoester enthält.

32. Zusammensetzung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (b) einen C<sub>6-18</sub>-Fettsäure-di- oder -tri-saccharidmonoester enthält.

33. Zusammensetzung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (b) Raffinose- oder Saccharose-monolaurat enthält.

34. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, im wesentlichen gemäß der vorstehenden Beschreibung unter Bezugnahme auf beliebige der beigefügten Beispiele.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**